LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Slenyto 1 mg depottabletit
Slenyto 5 mg depottabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Slenyto 1 mg depottabletit

Yksi depottabletti sisältää 1 mg melatoniinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi depottabletti sisältää laktoosimonohydraattia määrän, joka vastaa 8,32 mg laktoosia.

Slenyto 5 mg depottabletit

Yksi depottabletti sisältää 5 mg melatoniinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Jokainen depottabletti sisältää laktoosimonohydraattia määrän, joka vastaa 8,86 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

Slenyto 1 mg depottabletit

Vaaleanpunainen, kalvopäällysteinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka halkaisija on 3 mm, ei merkintöjä.

Slenyto 5 mg depottabletit

Keltainen, kalvopäällysteinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka halkaisija on 3 mm, ei merkintöjä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Slenyto on tarkoitettu käytettäväksi:
- unettomuuden hoitoon 2–18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, joilla on autismikirjon häiriö (ASD), ja/tai neurogeneettisiä häiriöitä, joihin liittyy poikkeava vuorokautinen melatoniinin eritys ja/tai yöheräämisiä silloin, kun unihygieniatoimenpiteet eivät ole riittäneet.
- unettomuuden hoitoon 6–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, joilla on aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö (ADHD), kun unihygieniatoimenpiteet eivät ole riittäneet.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Unettomuus 2–18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, joilla on autismikirjon häiriö (ASD) ja/tai neurologisia häiriöitä, joihin liittyy poikkeava vuorokautinen melatoniinin eritys ja/tai yöheräämisiä
Suositeltu Slenyton aloitusannos on 2 mg. Jos vaste on riittämätön, annos voidaan nostaa 5 mg:aan; enimmäisannos on 10 mg.

Slenyto otetaan kerran vuorokaudessa, 1/2 tuntia – 1 tunti ennen nukkumaanmenoa ruoan kanssa tai sen jälkeen.

Tietoja on saatavilla enintään 2 vuoden hoidosta. Potilasta on tarkkailtava säännöllisin väliajoin (vähintään 6 kuukauden välein) sen tarkistamiseksi, että Slenyto on edelleen asianmukaisin hoitomuoto. Hoidon kestettyä vähintään 3 kuukautta lääkärin on arvioitava hoidon tehoa ja harkittava hoidon lopettamista, jos kliinisesti merkittävää hoitovaikutusta ei havaita. Jos hoitovaikutus on huonompi annoksen suurentamisen jälkeen, hoitavan lääkärin on ensin harkittava annoksen pienentämistä ennen kuin hoito päätetään lopettaa kokonaan.

Jos tabletti unohdetaan ottaa, se voidaan ottaa ennen potilaan nukkumaanmenoa samana yönä, mutta tämän jälkeen tablettia ei saa ottaa ennen seuraavaa hoito-ohjelman mukaista annosta.

Unettomuus 6–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, joilla on ADHD
Suositeltu Slenyton aloitusannos on 1–2 mg. Annosta voidaan säätää yksilöllisesti 5 mg:aan vuorokaudessa riippumatta lapsen iästä. Enimmäisannosta voidaan nostaa 10 mg:aan, jos se on kliinisesti tarpeen. Pienintä tehokasta annosta tulee ottaa mahdollisimman lyhyen ajan. Slenyto otetaan kerran vuorokaudessa, ½ tuntia – 1 tunti ennen nukkumaanmenoa ruoan kanssa tai sen jälkeen.

Hoidon kestettyä noin 3 kuukautta lääkärin on arvioitava hoidon tehoa ja harkittava hoidon lopettamista, jos kliinisesti merkittävää hoitovaikutusta ei havaita. Potilasta on tarkkailtava säännöllisin väliajoin (vähintään 6 kuukauden välein), jotta voidaan varmistaa, että Slenyto on yhä soveltuvin hoito. Hoidon aikana, erityisesti, jos hoitovaikutus on epävarmaa, hoidon keskeytystä tulee yrittää säännöllisesti, vähintään kerran vuodessa.

Jos tabletti unohdetaan ottaa, se voidaan ottaa ennen potilaan nukkumaanmenoa samana yönä, mutta tämän jälkeen tablettia ei saa ottaa ennen seuraavaa hoito-ohjelman mukaista annosta.

Erityispotilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta
Minkäänasteisen munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta melatoniinin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Varovaisuutta on noudatettava, kun melatoniinia annetaan munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

Maksan vajaatoiminta
Melatoniinin käytöstä maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole kokemusta. Tästä syystä melatoniinin käyttö maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole suositeltavaa (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat
Slanyton turvallisuutta ja tehoa ei ole vahvistettu alle 6-vuotiailla lapsilla, joilla on ADHD.

Melatoniinin käyttö ei ole tarkoituksenmukaista 0–2-vuotiaiden lasten unettomuuden hoitoon.

Antotapa

Suun kautta. Tabletit on nieltävä kokonaisina. Tablettia ei saa murtaa, murskata tai pureskella, koska se silloin menettää depotominaisuutensa.

Tabletit voidaan laittaa ruokaan, kuten jogurttiin, appelsiinimehuun tai jäätelöön, nielemisen helpottamiseksi ja hoitomyönteisyyden parantamiseksi. Jos tabletit sekoitetaan ruokaan tai juomaan, ne on otettava heti eikä sekoitusta saa säilyttää.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Uneliaisuus

Melatoniini voi aiheuttaa uneliaisuutta ja jälkivaikutuksia, kuten päiväväsymystä, voi esiintyä. Nämä vaikutukset on otettava huomioon erityisesti lapsilla ja nuorilla, joilla on ADHD, sillä ne voivat pahentaa päiväsaikaan esiintyviä oireita, kuten tarkkaamattomuutta, ylivilkkautta tai käytöshäiriöitä. Hoitajien ja terveydenhuollon ammattilaisten on tarkkailtava potilaita päiväväsymyksen merkkien varalta ja muutettava annostusaikataulua tai lopetettava hoito, jos tällaiset vaikutukset heikentävät päivittäistä toimintakykyä. Tästä syystä lääkevalmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos uneliaisuus saattaa aiheuttaa turvallisuusriskejä (ks. kohta 4.7).

Autoimmuunisairaudet

Melatoniinin käytöstä autoimmuunisairauksia sairastavilla potilailla ei ole kliinisiä tietoja. Tästä syystä melatoniinia ei suositella käytettäväksi potilailla, joilla on autoimmuunisairaus.

Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden ja alkoholin kanssa

Yhteiskäyttöä fluvoksamiinin, alkoholin, bentsodiatsepiinien/muiden unilääkkeiden, tioridatsiinin ja imipramiinin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Laktoosi

Slenyto sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä ottaa tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa. Erityisten lapsia koskevien tutkimusten puuttuessa lääkkeiden yhteisvaikutukset melatoniinin kanssa ovat niitä, jotka tunnetaan aikuisilla.

Melatoniini metabolia tapahtuu pääasiassa CYP1A-entsyymin välityksellä. Tästä syystä CYP1A-entsyymeihin vaikuttavilla aineilla saattaa olla yhteisvaikutuksia melatoniinin kanssa.

Yhteiskäyttöä ei suositella

Yhteiskäyttöä seuraavien lääkevalmisteiden ja alkoholin kanssa ei suositella (katso kohta 4.4):

Fluvoksamiini
Fluvoksamiini nostaa melatoniinipitoisuutta (AUC-arvo suurenee 17-kertaiseksi ja seerumin C_{max}-arvo 12-kertaiseksi) estämällä sen metaboloitumista maksan sytokromi P450 (CYP) CYP1A2- ja CYP2C19- isotsyymien vaikutuksesta. Yhdistelmää on vältettävä.

Alkoholi
Melatoniinin kanssa ei pidä nauttia alkoholia, koska se heikentää melatoniinin vaikutusta uneen.

Bentsodiatsepiinit / muut unilääkkeet
Melatoniini saattaa voimistaa bentsodiatsepiinien ja muiden unilääkkeiden, kuten tsaleplonin, tsolpideemin ja tsopiklonin, rauhoittavia vaikutuksia. Eräässä kliinisessä tutkimuksessa saatiin selvää näyttöä melatoniinin ja tsolpideemin lyhytaikaisesta farmakodynaamisesta yhteisvaikutuksesta yhden tunnin kuluttua samanaikaisesta annosta. Valmisteiden samanaikainen anto heikensi tarkkaavuutta, muistia ja koordinaatiokykyä enemmän kuin pelkkä tsolpideemi. Yhdistämistä bentsodiatsepiinien ja muiden unilääkkeiden kanssa on vältettävä.

Tioridatsiini ja imipramiini
Tutkimuksissa melatoniinia on annettu samanaikaisesti keskushermostoon vaikuttavien lääkeaineiden tioridatsiinin ja imipramiinin kanssa. Kummassakaan tapauksessa ei havaittu kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Melatoniinin samanaikainen anto lisäsi kuitenkin rauhallisuuden tunnetta ja vaikeutti tehtävien suorittamista verrattuna pelkkään imipramiiniin sekä lisäsi tokkuraisuuden tunnetta verrattuna pelkkään tioridatsiiniin. Yhdistämistä tioridatsiiniin ja imipramiiniin on vältettävä.

Yhteiskäyttöä on harkittava tarkoin

Yhteiskäyttöä seuraavien lääkevalmisteiden kanssa on harkittava tarkkaan:

5- tai 8-metoksipsoraleeni
Varovaisuutta on noudatettava, jos potilas käyttää 5- tai 8-metoksipsoraleenia (5- tai 8-MOP), sillä nämä nostavat melatoniinipitoisuutta estämällä sen metaboliaa.

Simetidiini
Varovaisuutta on noudatettava, jos potilas käyttää simetidiiniä, joka on tiettyjen sytokromi-P450 (CYP450)-entsyymien, pääasiassa CYP1A2:n voimakas inhibiittori, ja siten nostaa plasman melatoniinipitoisuutta estämällä sen metaboliaa.

Estrogeenit
Varovaisuutta on noudatettava, jos potilas käyttää estrogeeneja (esim. ehkäisyvalmisteita tai hormonikorvaushoitoa), jotka nostavat melatoniinipitoisuutta estämällä sen CYP1A1- ja CYP1A2-välitteisen metabolian.

CYP1A2:n inhibiittorit
CYP1A2:n inhibiittorit, kuten kinolonit (siprofloksasiini ja norfloksasiini) voivat suurentaa melatoniinialtistusta.

CYP1A2:n indusorit
CYP1A2:n indusorit, kuten karbamatsepiini ja rifampisiini, voivat pienentää plasman melatoniinipitoisuuksia. Tästä syystä annettaessa sekä CYP1A2:n indusoreita että melatoniinia annosta voidaan joutua mukauttamaan.

Tupakointi

Tupakoinnin tiedetään indusoivan CYP1A2:n metaboliaa. Jos potilaat lopettavat tai aloittavat tupakoinnin melatoniinihoidon aikana, annosta voidaan joutua mukauttamaan.

NSAID:t

Prostaglandiinisynteesin inhibiittorit (NSAID:t), kuten asetyylisalisylihappo ja ibuprofeeni, illalla annettuina voivat vähentää endogeenisen melatoniinin vapautumista alkuyöstä jopa 75 %:lla. NSAID:n antamista illalla on vältettävä, mikäli mahdollista.

Beetasalpaajat

Beetasalpaajat saattavat vähentää endogeenisen melatoniinin vapautumista yöllä. Beetasalpaajat on annettava aamulla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tietoja melatoniinin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole. Eläinkokeissa ei ole osoitettu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Varotoimena melatoniinin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Koska endogeenistä melatoniinia on havaittu ihmisen rintamaidossa, myös eksogeeninen melatoniini erittyy todennäköisesti rintamaitoon. Eläimistä saadut tiedot viittaavat melatoniinin kulkeutumiseen emosta sikiöön istukan kautta tai maidossa. Melatoniinin vaikutusta vastasyntyneisiin/imeväisiin ei tunneta.

On päätettävä, keskeytetäänkö imetys vai lopetetaanko tai keskeytetäänkö melatoniinihoito ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidon hyödyt naiselle.

Hedelmällisyys

Aikuisilla ja nuorilla eläimillä tehdyissä tutkimuksissa melatoniinilla ei ollut vaikutusta urosten eikä naaraiden hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Melatoniinilla on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Melatoniini voi aiheuttaa uneliaisuutta, joten melatoniinia on käytettävä varovasti, jos uneliaisuus aiheuttaa todennäköisesti turvallisuusriskin.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Useimmin ilmoitetut Slenyto-valmisteen haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa olivat uneliaisuus, väsymys, mielialavaihtelut, päänsärky, ärtyvyys, aggressio ja aamutokkura. Näitä esiintyi lapsilla yleisesti (1:100–1:10).

Taulukko haittavaikutuksista

Haittavaikutukset luetellaan MedDRA:n elinjärjestelmän ja yleisyysluokituksen mukaan. Yleisyysluokat on määritelty seuraavalla tavalla: Hyvin yleinen (≥1/10); yleinen (≥1/100, <1/10); melko harvinainen (≥1/1 000, <1/100); harvinainen (≥1/10 000, <1/1 000); hyvin harvinainen (<1/10 000); tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Yleinen
Psyykkiset häiriöt	Mielialanvaihtelut, aggressio, ärtyvyys
Hermosto	Uneliaisuus, päänsärky, äkillinen nukahtaminen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Sinuiitti
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys, aamutokkura

Seuraavat haittavaikutukset (yleisyys tuntematon) on ilmoitettu aikuisille tarkoitettujen 2 mg melatoniinidepottablettien off-label -käytössä: Epilepsia, näköhäiriöt, hengenahdistus, nenäverenvuoto, ummetus, ruokahaluttomuus, kasvojen turvotus, ihon haavaumat, epänormaali olo, poikkeava käyttäytyminen ja neutropenia.

Lisäksi lapsilla, joilla on ASD tai neurogeneettinen sairaus ja jotka ovat saaneet 2–6 mg aikuisille tarkoitettua koostumusta Ranskassa toteutetussa tilapäiseen käyttösuositukseen (RTU) liittyvässä ohjelmassa (N=926), on ilmoitettu seuraavia haittavaikutuksia (yleisyys melko harvinainen): masennus, painajaiset, agitaatio ja vatsakipu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen yhteydessä ilmenee oletettavasti uneliaisuutta. Vaikuttava aine puhdistuu elimistöstä 12 tunnin kuluessa sen ottamisesta. Erityistä hoitoa ei tarvita.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Psykoosi- ja neuroosilääkkeet sekä unilääkkeet, melatoniinireseptoriagonistit, ATC-koodi: N05CH01

Vaikutusmekanismi

Melatoniini vaikuttaa melatoniinireseptoreihin (MT1, MT2 ja MT3), minkä vuoksi sillä on unta edistäviä vaikutuksia, sillä nämä reseptorit (lähinnä MT1 ja MT2) osallistuvat vuorokausirytmin ja unen säätelyyn.

Kliininen teho ja turvallisuus pediatrisessa potilasryhmässä

ASD ja Smith-Magenisin oireyhtymä
Tehoa ja turvallisuutta on arvioitu satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa lapsilla, joilla on diagnosoitu autismikirjon häiriö (ASD) ja Smith-Magenisin oireyhtymän aiheuttamia hermoston kehityshäiriöitä, ja joiden unessa ei havaittu paranemisen merkkejä nukkumiskäyttäytymisen vakiointervention jälkeen. Hoitoa jatkettiin jopa kaksi vuotta.

Tutkimus käsitti 5 jaksoa: 1) esitutkimusjakso (4 viikkoa), 2) lähtötilanteen yksöissokkoutettu hoito lumelääkkeellä (2 viikkoa), 3) satunnaistettu lumelääkekontrolloitu hoitojakso (13 viikkoa), 4) avoin hoitojakso (91 viikkoa) ja 5) yksöissokkoutettu lääkehoidon lopetusjakso (2 viikkoa lumelääkkeellä).

Tutkimukseen satunnaistettiin yhteensä 125 lasta (2–17,0-vuotiaita, keskimääräinen ikä 8,7 +/- 4,15; 96,8 %:lla oli ASD ja 3,2 %:lla Smith-Magenisin oireyhtymä [SMS]), joiden uni ei parantunut pelkästään käyttäytymisinterventiolla. Saatavilla on 112 viikon tulokset. ADHD diagnosoitiin 28,8 %:lla potilaista ennen tutkimuksen aloittamista. Lähtötilanteessa 77 %:lla oli epänormaalia hyperaktiivisuutta/keskittymiskyvyn puutetta Strength and Difficulties Questionnaire (SDQ) -kyselyasteikolla (>=7) mitattuna.

Satunnaistetun lumelääkekontrolloidun hoitojakson tulokset (13 viikkoa)
Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaisnukkumisajan (Total Sleep Time, TST) keskimääräinen muutos lähtötilanteesta Sleep and Nap Diary (SND) – mittarilla arvioituna 13 viikon kaksoissokkoutetun hoitojakson jälkeen ja verrattuna lumelääkkeeseen. Slenyto-valmiste 2/5 mg oli tilastollisesti merkitsevästi parempi verrattuna lumelääkkeeseen. Lähtötilanteessa TST:n keskiarvo oli 457,2 minuuttia Slenyto-ryhmässä ja 459,9 minuuttia lumelääkeryhmässä. Slenyto-valmistetta saaneet tutkittavat nukkuivat yöllä keskimäärin 57,5 minuuttia ja lumelääkettä saaneet 9,1 minuuttia pidempään 13 viikon kaksoissokkoutetun hoitojakson jälkeen. Vakioitu muutoksen keskiarvojen ero hoitojen välillä oli 33,1 minuuttia satunnaistettujen koko joukossa; moni-imputointi (MI) (p=0,026).

Lähtötilanteessa nukahtamisviiveen (Sleep Latency, SL) keskiarvo oli 95,2 minuuttia Slenyto-ryhmässä ja 98,8 minuuttia lumelääkeryhmässä. 13 viikon hoitojakson loppuun mennessä Slenyto-valmistetta saaneet lapset nukahtivat keskimäärin 39,6 minuuttia nopeammin ja lumelääkettä saaneet 12,5 minuuttia nopeammin aiheuttamatta heräämisajan aikaistumista. Vakioitu muutoksen keskiarvojen ero hoitojen välillä oli -25,3 minuuttia satunnaistettujen koko joukossa; MI (p=0,012). Niiden tutkittavien osuus, jotka saavuttivat kliinisesti merkittävän vasteen TST:ssä (45 minuutin lisäys lähtötilanteesta) tai SL:ssä (lyheni 15 minuuttia lähtötilanteesta) oli merkitsevästi suurempi Slenyto-valmistetta saaneiden kuin lumelääkettä saaneiden ryhmässä (68,9 % vs. 39,3 %; p=0,001).

Nukahtamisviiveen lyhenemisen ohella havaittiin pisimmän nukkumisjakson (longest sleep episode, LSE) eli keskeytymättömän unen keston pidentyneen verrattuna lumelääkkeeseen. 13 viikon kaksoissokkoutetun jakson loppuun mennessä LSE:n keskiarvo piteni keskimäärin 77,9 minuuttia Slenyto-hoitoa saaneiden ryhmässä verrattuna 25,5 minuuttiin lumelääkettä saaneiden ryhmässä. Vakioitu arvio erosta hoitojen välillä oli 43,2 minuuttia satunnaistettujen koko joukossa (MI, p=0,039). Heräämisaika ei muuttunut; 13 viikon jälkeen Slenyto-valmistetta saaneiden potilaiden heräämisaika viivästyi vähän, 0,09 tuntia (0,215) (5,4 minuuttia) verrattuna lumelääkehoitoa saaneisiin.

Hoito Slenyto 2 mg/5 mg:lla merkitsevästi paransi lapsen ulospäin suuntautuvaa käyttäytymistä (hyperaktiivisuus/keskittymiskyvyn puute- ja käyttäytymispistemäärät) lumelääkkeeseen verrattuna, kun sitä arvioitiin Strength and Difficulties Questionnaire (SDQ) -kyselyllä 13 viikon kaksoissokkoutetun hoitojakson jälkeen (p=0,021). 13 viikon kaksoissokkoutetun hoitojakson jälkeen SDQ-kokonaispistemäärän muutoksen suuntaus oli Slenytolle suotuisa (p=0,077). Sosiaalisen toimintakyvyn asteikolla (Children's Global Assessment Scale, CGAS) erot Slenyton ja lumelääkkeen välillä olivat pieniä eivätkä olleet tilastollisesti merkittäviä (taulukko 1).

Taulukko 1: LASTEN KÄYTTÄYTYMINEN (kaksoissokkoutetut 13 viikkoa)

Muuttuja	Ryhmä	Vakioidut muutoksen keskiarvot (SE) [95 % CI]	Ero hoitojen välillä (SE)	95 %:n luottamusväli	p-arvo*
		SDQ			
Ulospäin suuntautuva käyttäytyminen	Slenyto Lumelääke	-0,70 (0,244)[-1,19; -0,22] 0,13 (0,258)[-0,38; 0,64]	-0,83 (0,355)	-1,54, -0,13	0,021
Kokonaispisteet	Slenyto Lumelääke	-0,84 (0,387) [-1,61, -0,07] 0,17 (0,409) [-0,64, 0,98]	-1,01 (0,563)	-2,12, 0,11	0,077
		CGAS			
	Slenyto Lumelääke	1,96 (1,328)(-0,67, 4,60) 1,84 (1,355)(-0,84, 4,52)	0,13 (1,901)	-3,64, 3,89	ns

*MMRM-analyysi; CI = luottamusväli; SDQ = Vahvuudet ja vaikeudet -kyselylomake; CGAS = Lasten yleinen arviointiasteikko; SE = keskivirhe

Hoidon vaikutukset unen muuttujiin paransivat potilaiden hyvinvointia. Vanhempien tyytyväisyys lapsen unitottumuksiin Composite Sleep Disturbance Index (CSDI) -asteikolla arvioituna (p=0,005) ja huoltajien hyvinvointi WHO-5 -asteikolla arvioituna (p=0,01) parantuivat merkittävästi 13 viikon kaksoissokkoutetun Slenyto-hoidon jälkeen verrattuna hoitoa lumelääkkeellä saaneisiin (taulukko 2).

Taulukko 2: VANHEMPIEN HYVINVOINTI (kaksoisokkoutetut 13 viikkoa)

Muuttuja	Ryhmä	Vakioidut muutoksen keskiarvot (SE) [95 % CI]	Hoitoero (SE)	95 %:n luottamusväli	p-arvo*
WHO-5	Slenyto Lumelääke	1,43 (0,565)(0,31, 2,55) -0,75 (0,608) (-1,95, 0,46)	2,17 (0,831)	0,53, 3,82	0,01
CSDI-tyytyväisyys	Slenyto Lumelääke	1,43 (0,175) (1,08, 1,78) 0,71 (0,184)(0,34, 1,07)	0,72 (0,254)	0,22, 1,23	0,005

*MMRM analyysi; CI = luottamusväli; WHO-5= Maailman terveysjärjestön hyvinvointi-indeksi; CSDI = Composite Sleep Disturbance Index; SE = keskivirhe

Avoimen hoitojakson tulokset (91 viikkoa)
Potilaita oli Slenyto-ryhmässä 51 ja lumelääkeryhmässä 44; keskivertoikä oli 9 ± 4.24 vuotta, vaihteluväli 2-17,0 vuotta. He saivat 91 viikon avoimen hoitojakson ajan Slenyto 2/5 mg samalla annoksella kuin kaksoissokkovaiheessa. Annos voitiin muuttaa 2, 5 tai 10 mg:aan/päivä seurantajakson ensimmäisten 13 viikon jälkeen. 74 potilasta sai Slenyto-hoitoa 104 viikkoa, 39 potilasta täydet 2 vuotta ja 35 potilasta 21 kuukautta. Parannukset kokonaisnukkumisajassa (TST), nukahtamisviiveessä (SL) ja keskeytymättömän unen kestossa (LSE; longest sleep episode), jotka havaittiin kaksoissokkoutetun hoitojakson aikana, säilyivät koko 39 viikon seurantajakson ajan.

Lääkityksen jälkeisen 2 viikon lumelääkehoitojakson jälkeen useimmissa pistemäärissä todettiin huononemista, mutta ne olivat edelleen merkitsevästi parempia kuin lähtötilanteessa eikä merkkejä rebound-ilmiöstä havaittu.

ADHD
Yllä kuvattuun Slenyto-tutkimuksessa osallistui 36 henkilöä, joiden anamneesissa oli ASD:n lisäksi diagnosoitu ADHD. Slenyton vaikutusten analyysi ensisijaisessa päätetapahtumassa, TST:ssä, osoitti samantasoista parannusta osallistujilla joilla oli ADHD-komorbiditeetti ja ei joilla sitä ei ollut.

Melatoniinihoitoa on tutkittu 4 viikon satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa. Tutkimus tehtiin 105:lle iältään 6–12-vuotiaalle lapselle, joilla oli ADHD ja krooninen nukahtamisvaikeus, jotka eivät saaneet ADHD-lääkitystä tai käyttäytymisinterventiota (van der Heijden KB et al. 2007). Tässä tutkimuksessa välittömästi vapautuvaa melatoniinilisää käytettiin 3 mg:n tai 6 mg:n annoksina 4 viikon ajan. Melatoniinihoito edisti uni–valve-vuorokausirytmiä ja lyhensi nukahtamisviivettä lapsilla, joilla oli ADHD ja krooninen nukahtamisvaikeus. Nukahtamisviiveen keskiarvo laski 21,3 minuutilla melatoniiniryhmässä ja kasvoi 3 minuutilla lumelääkeryhmässä. Kokonaisnukkumisaika kasvoi 19,8 minuutilla melatoniiniryhmässä ja laski 13,6 minuutilla lumelääkeryhmässä. Välittömästi vapautuvalla melatoniinilla ei ollut vaikutusta häiriökäyttäytymiseen kognitiiviseen suorituskykyyn tai elämänlaatuun.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Pediatrinen potilasryhmä, johon kuului 16 unettomuudesta kärsivää 7-15-vuotiasta ASD-lasta, sai Slenytoa 2 mg (2 x 1 mg:n minitabletti) vakioidun aamiaisen jälkeen. Melatoniinipitoisuus saavutti huippunsa 2 tunnin kuluessa antamisesta ja pysyi koholla 6 tuntia sen jälkeen. C_{max} oli 410 pg/ml (keskihajonta (SD) 210) syljessä.

Aikuisilla, jotka ottivat Slenytoa 5 mg (1 x 5 mg minitabletti), melatoniinipitoisuus saavutti huippunsa 3 tunnin kuluessa antamisesta; C_{max} oli 3,57 ng/ml (SD 3,64) plasmassa. Paasto-olosuhteissa C_{max} oli

pienempi (1,73 ng/ml) ja t_{max} oli aikaisemmin (2 tunnin kuluessa). Paaston vaikutus kokonaisaltistukseen (AUC_{∞}) oli vähäinen, ja pienensi sitä 14 % verrattuna arvoihin ruoan kanssa otettuna.

Suun kautta otettu melatoniini imeytyy aikuisilla täydellisesti, mutta iäkkäillä se voi vähentyä jopa 50 %. Melatoniinin kinetiikka on lineaarista annosvälillä 2–8 mg.

Tiedot 2 mg:n melatoniinidepottableteista ja tiedot 1 mg:n ja 5 mg:n minitableteista osoittavat, että melatoniini ei kerry elimistöön toistuvan annostuksen jälkeen. Tämä löydös on yhtäpitävä sen kanssa, että melatoniinin puoliintumisaika on lyhyt ihmisillä.

Biologinen hyötyosuus 15 %:n luokkaa. Ensikierron metabolia on merkittävää, jopa noin 85 %.

Jakautuminen

Melatoniinista noin 60 % sitoutuu plasman proteiineihin *in vitro*. Melatoniini sitoutuu pääasiassa albumiiniin, happamaan alfa1-glykoproteiiniin ja HDL:iin.

Biotransformaatio

Melatoniini käy läpi nopean maksan ensikierron metabolian pääasiassa sytokromi P450-järjestelmän CYP1A-entsyymien ja mahdollisesti CYP2C19:n välityksellä. Eliminaation puoliintumisaika on noin 40 minuuttia. Esipuberteettiset lapset ja nuoret aikuiset metaboloivat melatoniinia nopeammin kuin aikuiset. Kaiken kaikkiaan melatoniinin metabolia heikentyy iän myötä; esipuberteettisen ja puberteettisen metabolia nopeammin kuin vanhemmalla iällä. Päämetaboliitti 6-sulfatoksi-melatoniini (6-S-MT) ei ole aktiivinen. Biotransformaatio tapahtuu maksassa. Metaboliitti erittyy elimistöstä 12 tunnin kuluessa lääkkeen ottamisesta.

Melatoniini ei indusoi CYP1A2- tai CYP3A-entsyymejä in vitro supraterapeuttisilla pitoisuuksilla.

Eliminaatio

Terminaalinen eliminaation puoliintumisaika ($t_{½}$) on 3,5–4 tuntia. Kaksi maksassa tapahtuvaa metaboliareittiä vastaavat noin 90 %:sta melatoniinin aineenvaihdunnasta. Pääasiallinen metabolia tapahtuu maksan mikrosomin P-450-järjestelmässä hydroksyloitumalla C6:ssa ja muodostaen 6-hydroksymelatoniinia. Toinen, vähemmän merkittävä reitti on 5-demetylaatio, jossa syntyy fysiologisen melatoniinin esiastetta, N-asetyyliserotoniinia. Lopulta sekä 6-hydroksymelatoniini että N-asetyyliserotoniini konjugoituvat sulfaatiksi ja glukuronihapoksi ja erittyvät virtsaan vastaavasti 6-sulfatoksi- ja 6-glukuronidijohdannaisina.

Eliminaatio tapahtuu metaboliitteina munuaisten kautta, 89 % sulfatoituneina ja 6-hydroksimelatoniinin glukuronidikonjugaatteina (yli 80 % 6-sulfatoksimelatoniinina), ja 2 % erittyy melatoniinina (muuttumattomana vaikuttavana aineena).

Sukupuoli

Naisilla C_{max}-arvo on 3-4-kertainen verrattuna miehiin. C_{max}-arvojen vaihtelu voi olla viisinkertaista samaa sukupuolta olevien yksilöiden välillä. Farmakodynaamisia eroja miesten ja naisten välillä ei kuitenkaan ole havaittu huolimatta eroista veriarvoissa.

Erityispotilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta
Melatoniinin käytöstä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla pediatrisilla potilailla ei ole kokemuksia (ks. kohta 4.2). Koska melatoniini poistuu kuitenkin pääasiassa maksan metabolian kautta ja metaboliitti 6-SMT ei ole aktiivinen, munuaisten vajaatoiminta ei oletettavasti vaikuta melatoniinin puhdistumaan.

Maksan vajaatoiminta
Koska melatoniinin metabolia tapahtuu pääasiassa maksassa, maksan vajaatoiminta nostaa endogeenisen melatoniinin tasoja.

Kirroosipotilailla plasman melatoniinipitoisuus oli selvästi koholla päiväsaikaan. Potilaiden 6-sulfatoksimelatoniinin kokonaiseritys oli selvästi vähäisempää verrattuna verrokkeihin.

Melatoniinin käytöstä pediatrisilla potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta, ei ole kokemusta. Julkaistut tiedot osoittavat selvästi kohonneita endogeenisen melatoniinin pitoisuuksia päiväsaikaan, mikä johtuu sen vähentyneestä puhdistumasta potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskeviin konventionaalisiin tutkimuksiin perustuvat ei-kliiniset tiedot eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rotilla havaittiin vähäisiä vaikutuksia syntymän jälkeiseen kasvuun ja elinvoimaisuuteen vain erittäin suurilla annoksilla, jotka vastaavat noin 2000 mg/vrk ihmisillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

<u>Slenyto 1 mg depottabletti</u>

Tabletin ydin
Ammoniometakrylaattikopolymeeri, tyyppi B
Kalsiumvetyfosfaattidihydraatti
Laktoosimonohydraatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Talkki
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste
Karmelloosinatrium (E466)
Maltodekstriini
Glukoosimonohydraatti
Lesitiini (E322)
Titaanidioksidi (E171)
Punainen rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172)

<u>Slenyto 5 mg depottabletti</u>

Tabletin ydin
Ammoniometakrylaattikopolymeeri, tyyppi A
Kalsiumvetyfosfaattidihydraatti
Laktoosimonohydraatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste
Karmelloosinatrium (E466)
Maltodekstriini
Glukoosimonohydraatti
Lesitiini (E322)
Titaanidioksidi (E171)
Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Slenyto 1 mg depottabletit

Läpinäkymätön PVC-/PVDC-läpipainopakkaus alumiinifoliotaustalla. Pakkauskoko: 30 tablettia tai 60 tablettia.

Slenyto 5 mg depottabletit

Läpinäkymätön PVC-/PVDC-läpipainopakkaus alumiinifoliotaustalla. Pakkauskoko: 30 tablettia tai 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
4 rue de Marivaux
75002 Paris
Ranska
sähköposti: regulatory@neurim.com

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1318/001
EU/1/18/1318/003
EU/1/18/1318/005
EU/1/18/1318/006

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20. syyskuuta 2018
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 5. kesäkuuta 2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

{PP kuukausi VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
https://www.ema.europa.eu

LIITE II

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Iberfar Indústria Farmacêutica S.A.,
Estrada Consiglieri Pedroso 123, Queluz De Baixo,
Barcarena,
2734-501,
Portugali

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka voi johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIRASIA (LÄPIPAINOPAKKAUS) – 1 MG

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Slenyto 1 mg depottabletit
melatoniini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi depottabletti sisältää 1 mg melatoniinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia.
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 depottablettia
60 depottablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta
Nieltävä kokonaisena. Älä murra, murskaa tai pureskele tabletteja.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
4 rue de Marivaux
75002 Paris
Ranska
sähköposti: regulatory@neurim.com

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1318/005: 30 depottablettia
EU/1/18/1318/001: 60 depottablettia

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Slenyto 1 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS 30 TABLETTIA – 1 MG

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Slenyto 1 mg depottabletit
melatoniini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIRASIA (LÄPIPAINOPAKKAUS) – 5 MG

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Slenyto 5 mg depottabletit
melatoniini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi depottabletti sisältää 5 mg melatoniinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia.
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 depottablettia
100 depottablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta
Nieltävä kokonaisena. Älä murra, murskaa tai pureskele tabletteja.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
4 rue de Marivaux
75002 Paris
Ranska
sähköposti: regulatory@neurim.com

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1318/003: 30 depottablettia
EU/1/18/1318/006: 100 depottablettia

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Slenyto 5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOLEVY 25 TAI 30 TABLETTIA – 5 MG

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Slenyto 5 mg depottabletit
melatoniini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Slenyto 1 mg depottabletit
Slenyto 5 mg depottabletit
melatoniini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat tai lapsesi aloittaa lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle tai lapsellesi eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla tai lapsellasi.
- Jos sinä saat tai lapsesi saa haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:
1. Mitä Slenyto on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat tai lapsesi ottaa Slenytoa
3. Miten Slenytoa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Slenyton säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Slenyto on ja mihin sitä käytetään

Mitä Slenyto on
Slenyto on lääke, jonka vaikuttava aine on melatoniini. Melatoniini on kehon luontaisesti tuottama hormoni.

Mihin Slenytoa käytetään
Slenyto on tarkoitettu **unettomuuden** hoitoon:
- **lapsilla ja nuorilla** (iältään 2–18 vuotta), joilla on **autismikirjon häiriö (ASD)** ja/tai **neurogeneettiset sairaudet** (perinnölliset hermoihin ja aivoihin vaikuttavat sairaudet), joihin liittyy epänormaaleja melatoniinitasoja ja/tai yöheräämisiä, kun muut unihygieniarutiinit (kuten säännöllinen nukkumaanmenoaika ja rauhoittava nukkumisympäristö) eivät ole toimineet riittävän hyvin.
- **lapsilla ja nuorilla** (iältään 6–17 vuotta), joilla on **aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö (ADHD)**, kun muut unihygieniarutiinit (kuten säännöllinen nukkumaanmenoaika ja rauhoittava nukkumisympäristö) eivät ole toimineet riittävän hyvin.

Slenyto lyhentää nukahtamisaikaa ja pidentää unen kestoa. Lääke voi auttaa sinua tai lastasi nukahtamaan ja nukkumaan pitempään yön aikana.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat tai lapsesi ottaa Slenytoa

ÄLÄ ota Slenytoa, jos sinä tai lapsesi
- on allerginen melatoniinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet
Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, ennen kuin alat käyttää Slenytoa, jos sinulla tai lapsellasi on:

- maksa- tai munuaissairaus. Keskustele lääkärisi kanssa, ennen kuin otat/annat Slenytoa, sillä niissä tapauksissa sen käyttöä ei suositella.
- autoimmuunisairaus (jolloin elimistön oma immuuni(puolustus)järjestelmä hyökkää sitä vastaan). Keskustele lääkärisi kanssa, ennen kuin otat/annat Slenytoa, sillä niissä tapauksissa sen käyttöä ei suositella.

Slenyto voi aiheuttaa uneliaisuutta ja päiväväsymystä. Huoltajien tulee tarkkailla, ilmeneekö lapsella merkkejä päiväväsymyksestä, ja ottaa yhteyttä lääkäriin, jos oireita ilmenee.
Erityisesti lapsilla ja nuorilla, joilla on ADHD, voi olla lisääntyneitä päiväsaikaan esiintyviä oireita, kuten tarkkaamattomuutta, ylivilkkautta tai käytöshäiriöitä.

Lapset

Slanyton turvallisuutta ja tehoa ei ole vahvistettu alle 6-vuotiailla lapsilla, joilla on ADHD.

Älä anna tätä lääkettä alle 2-vuotiaille lapsille, koska tässä ikäryhmässä sen käyttöä ei ole tutkittu eikä sen vaikutuksia tunneta.

Muut lääkevalmisteet ja Slenyto

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai lapsesi käyttää, olet äskettäin käyttänyt tai lapsesi on käyttänyt, tai saatat käyttää tai lapsesi saattaa käyttää muita lääkkeitä.

Slenyton ottaminen erityisesti seuraavien lääkkeiden kanssa voi lisätä haittavaikutusten riskiä, tai se voi vaikuttaa tapaan, jolla Slenyto tai muu lääke vaikuttaa:

- **fluvoksamiini** (masennuksen ja pakko-oireisen häiriön hoitoon)
- **metoksipsoraleenit** (ihosairauksien, esim. psoriaasin, hoitoon)
- **simetidiini** (vatsavaivojen, kuten mahahaavan, hoitoon)
- **kinolonit** (esimerkiksi siprofloksasiini ja norfloksasiini) ja **rifampisiini** (bakteeri-infektioiden hoitoon)
- **estrogeenit** (ehkäisyvalmisteissa tai hormonikorvaushoidossa)
- **karbamatsepiini** (epilepsian hoitoon)
- **ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet,** kuten aspiriini ja ibuprofeeni (kivun ja tulehduksen hoitoon). Näitä lääkkeitä on vältettävä erityisesti illalla.
- **beetasalpaajat** (verenpaineen hallintaan). Nämä lääkkeet on otettava aamulla.
- **bentsodiatsepiinit** ja **muut unilääkkeet,** kuten tsaleploni, tsolpideemi ja tsopikloni (nukahtamiseen)
- **tioridatsiini** (skitsofrenian hoitoon)
- **imipramiini** (masennuksen hoitoon)

Tupakointi
Tupakointi voi lisätä melatoniinin hajoamista maksassa, ja siten vähentää tämän lääkkeen tehoa. Kerro lääkärillesi, jos sinä tai lapsesi aloitatte tai lopetatte tupakoinnin hoidon aikana.

Slenyto alkoholin kanssa
Älä juo alkoholia ennen, samanaikaisesti tai Slenyton ottamisen jälkeen, koska alkoholi heikentää lääkkeen tehoa.

Raskaus ja imetys
Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle ennen Slenyton käyttämistä, jos sinä tai tyttäresi:

- on tai voi olla raskaana. Varotoimena melatoniinin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.
- imettää tai suunnittelee imettämistä. Melatoniini saattaa erittyä ihmisen rintamaitoon. Lääkärisi päättää, kannattaako sinun tai tyttäresi imettää käytettäessä melatoniinia.

Ajaminen ja koneiden käyttö
Slenyto voi aiheuttaa uneliaisuutta. Tämän lääkkeen ottamisen jälkeen sinun tai lapsesi ei pidä ajaa autoa tai polkupyörää tai käyttää koneita ennen täydellistä palautumista.

Jos sinä tai lapsesi kärsitte jatkuvasta uneliaisuudesta, kääntykää lääkärin puoleen.

Slenyto sisältää laktoosia
Slenyto sisältää laktoosimonohydraattia. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla tai lapsellasi on jokin sokeri-intoleranssi, ota yhteys lääkäriisi ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten Slenytoa otetaan

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Slenytoa on saatavana kahden vahvuisena: 1 mg ja 5 mg.

Unettomuus lapsilla ja nuorilla (iältään 2–18 vuotta), joilla on ASD ja/tai neurogeneettiset sairaudet (perinnölliset hermoihin ja aivoihin vaikuttavat sairaudet), joihin liittyy epänormaaleja melatoniinitasoja ja/tai yöheräämisiä.

Suositeltu aloitusannos on 2 mg (kaksi 1 mg:n tablettia) kerran vuorokaudessa. Jos sinun/lapsesi oireet eivät parane, lääkärisi voi lisätä Slenyto-annosta sopivimman annoksen löytämiseksi sinulle/lapsellesi. Päivittäinen enimmäisannos, jonka sinä saat / lapsesi saa, on 10 mg (kaksi 5 mg:n tablettia)

Lääkärin on tarkkailtava sinua tai lastasi säännöllisesti (suositus: 6 kuukauden välein), jotta voidaan tarkistaa, onko Slenyto yhä oikea hoito.

Unettomuus lapsilla ja nuorilla (iältään 6–17 vuotta), joilla on ADHD

Suositeltu aloitusannos on 1–2 mg (yksi tai kaksi 1 mg:n tablettia) kerran vuorokaudessa. Jos sinun/lapsesi oireet eivät parane, annosta voidaan säätää yksilöllisesti 5 mg:aan vuorokaudessa, riippumatta iästä. Enimmäisvuorokausiannosta voidaan nostaa 10:aan (kaksi 5 mg:n tablettia), jos lääkäri pitää sitä tarpeellisena.

Pienintä mahdollista annosta annetaan mahdollisimman lyhyen ajan. Lääkäri seuraa sinun tai lapsesi vointia säännöllisin väliajoin (suosituksena 6 kuukauden välein) varmistaakseen, että Slenyto on sinulle/lapselle edelleen oikea hoito.
Hoito tulee keskeyttää kerran vuodessa, jotta nähdään, onko hoito yhä tarpeen.

<u>Milloin Slenyto otetaan</u>
Slenyto on otettava illalla, 30–60 minuuttia ennen nukkumaanmenoa. Tabletit on otettava iltapalan jälkeen eli täyteen vatsaan.

<u>Miten Slenyto otetaan</u>
Slenyto otetaan suun kautta. **Tabletit pitää niellä kokonaisina eikä niitä saa rikkoa, murskata tai pureskella**. Murskaaminen ja pureskelu vahingoittavat tabletin erityisominaisuuksia, jolloin ne eivät vaikuta asianmukaisesti.

Kokonaiset tabletit voidaan laittaa ruokaan, kuten jogurttiin, appelsiinimehuun tai jäätelöön nielemisen helpottamiseksi. Jos tabletit sekoitetaan näihin ruokiin, ne on annettava heti eikä niitä saa jättää tai säilyttää; se voi vaikuttaa siihen, miten tabletit vaikuttavat. Jos tabletit sekoitetaan muunlaiseen ruokaan, tabletit eivät välttämättä vaikuta asianmukaisesti.

Jos sinä tai lapsesi otatte Slenytoa enemmän kuin pitäisi
Jos sinä olet / lapsesi on vahingossa ottanut lääkettä liikaa, ota yhteys lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan mahdollisimman pian.

Suositellun vuorokausiannoksen ylittäminen voi aiheuttaa uneliaisuutta sinussa/lapsessasi.

Jos sinä tai lapsesi unohdatte ottaa Slenytoa
Jos sinä tai lapsesi unohdatte ottaa tabletin, se voidaan ottaa ennen nukkumaanmenoa samana iltana, mutta tämän jälkeen tablettia ei saa ottaa ennen seuraavaa iltaa.
Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos sinä tai lapsesi lopetatte Slenyton ottamisen
Keskustele lääkärisi kanssa, ennen kuin lopetat / lapsesi lopettaa Slenyton ottamisen. Vaivan hoitamiseksi on tärkeää jatkaa tämän lääkkeen ottamista.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Odottamattomia käyttäytymisen muutoksia, kuten aggressiota, voi esiintyä yleisesti (vähintään yhdellä henkilöllä sadasta mutta enintään yhdellä kymmenestä). **Jos käyttäytymisessä tapahtuu tämä muutos, sinun on kerrottava lääkärillesi. Lääkäri voi päättää, että lakkaat/lapsesi lakkaa ottamasta tätä lääkettä.**

Jos mikä tahansa seuraavista sivuoireista muuttuu vakavaksi tai vaikeutuu, ota yhteys lääkäriin tai muuhun terveydenhuollon ammattilaiseen:-

Yleinen: voi esiintyä vähintään yhdellä henkilöllä sadasta mutta enintään yhdellä kymmenestä

- Mielialan muutokset
- Aggressio
- Ärtyisyys
- Uneliaisuus
- Päänsärky
- Äkillinen nukahtaminen
- Poskionteloiden turvotus ja tulehdus, johon liittyy kipua ja nenän tukkoisuutta (sinuiitti)
- Väsymys
- Aamutokkura

Melko harvinainen: voi esiintyä vähintään yhdellä henkilöllä tuhannesta mutta enintään yhdellä sadasta

- Masennus
- Painajaiset
- Kiihtyneisyys
- Vatsakipu

Yleisyys on tuntematon (raportoitu toisesta lääkemuodosta ja voimakkuudesta)

- Kohtaukset (epilepsia)
- Näköhäiriöt
- Hengenahdistus
- Nenäverenvuoto
- Ummetus
- Heikentynyt ruokahalu
- Kasvojen turvotus
- Ihon haavaumat
- Epänormaali olo
- Epänormaali käyttäytyminen
- Valkoisten verisolujen pieni määrä (neutropenia)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos sinä saat tai lapsesi saa haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Slenyton säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Slenyto sisältää

1 mg:n vahvuus

- Vaikuttava aine on melatoniini. Yksi tabletti sisältää 1 mg melatoniinia.
- Muut ainesosat ovat tyypin B ammoniometakrylaattikopolymeeri, kalsiumvetyfosfaattidihydraatti, laktoosimonohydraatti, piidioksidi (kolloidinen vedetön), talkki, magnesiumstearaatti, karmelloosinatrium (E466), maltodekstriini, glukoosimonohydraatti, lesitiini (E322), titaanidioksidi (E171), punainen rautaoksidi (E172) ja keltainen rautaoksidi (E172).

5 mg:n vahvuus

- Vaikuttava aine on melatoniini. Yksi tabletti sisältää 5 mg melatoniinia.
- Muut ainesosat ovat tyypin A ammoniometakrylaattikopolymeeri, kalsiumvetyfosfaattidihydraatti, laktoosimonohydraatti, piidioksidi (kolloidinen vedetön), magnesiumstearaatti, karmelloosinatrium (E466), maltodekstriini, glukoosimonohydraatti, lesitiini (E322), titaanidioksidi (E171) ja keltainen rautaoksidi (E172).

Slenyton kuvaus ja pakkauksen sisältö

1 mg:n vahvuus

Slenyto 1 mg depottabletit ovat vaaleanpunaisia, kalvopäällysteisiä, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja, joiden halkaisija on 3 mm.

Saatavina 30 tai 60 tabletin läpipainopakkauksessa.

5 mg:n vahvuus

Slenyto 5 mg depottabletit ovat keltaisia, kalvopäällysteisiä, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja, joiden halkaisija on 3 mm.

Saatavina 30 tai 100 tabletin läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

Myyntiluvan haltija

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
4 rue de Marivaux
75002 Paris
Ranska
sähköposti: regulatory@neurim.com

Valmistaja

Iberfar Indústria Farmacêutica, S.A.
Estrada Consiglieri Pedroso 123,
Queluz De Baixo
Barcarena
2734-501
Portugali

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien
RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Tél/Tel: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

България
RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Тел.: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Česká republika
RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Tel: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Danmark
Takeda Pharma A/S
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva
RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Tel: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Luxembourg/Luxemburg
RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Tél/Tel: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Magyarország
RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Tel.: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Malta
RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Tel: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Deutschland
INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH
Tel: +49 6252 957000
e-mail: kontakt@infectopharm.com

Eesti
RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Tel: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Ελλάδα
INNOVIS PHARMA A.E.B.E.
Τηλ: +30 216 200 5600
e-mail: info@innovispharma.gr

España
EXELTIS HEALTHCARE, S.L.
Tel: +34 91 7711500
e-mail: RegistrosExeltisSpain@exeltis.com

France
BIOCODEX
Tél: +33 (0)1 41 24 30 00
e-mail: medinfo@biocodex.com

Hrvatska
RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Tel: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Ireland
RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Tel: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Ísland
Williams & Halls ehf.
Sími: +354 527 0600
Netfang: info@wh.is

Italia
Fidia Farmaceutici S.p.A.
Tel: +39 049 8232222
e-mail: info@fidiapharma.it

Κύπρος
RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Τηλ: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Latvija
RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Tel: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Nederland
RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Tel: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Norge
Takeda AS
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Österreich
RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Tel: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Polska
RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Tel.: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Portugal
Laboratórios Azevedos - Indústria Farmacêutica, S.A.
Tel: +351 214 725 900
e-mail: mail@azevedos-sa.pt

România
RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Tel: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Slovenija
RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Tel: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Slovenská republika
RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Tel: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Suomi/Finland
RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL
Puh/Tel: +33 185149776 (FR)
e-mail: neurim@neurim.com

Sverige
Takeda Pharma AB
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {kuukausi VVVV}.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla https://www.ema.europa.eu